Aus der II. Medizinischen Klinik
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. M. Schwab),
der Lungenklinik Heckeshorn
(Direktor: Professor Dr. med. K. L. Radenbach)
und den Krankenanstalten Düren
(Direktor: Professor Dr. med. H. Grunze)

KRITISCHE BETRACHTUNG ZYTODIAGNOSTISCHER ERGEBNISSE VON PUNKTIONSAUSSTRICHEN BEI LUNGEN- UND MEDIASTINALVERÄNDERUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Annette Schagen
aus Berlin

1970

Aus der II. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Professor Dr. med. M. Schwab), der Lungenklinik Heckeshorn (Direktor: Professor Dr. med. K.L. Radenbach) und den Krankenanstalten Düren (Direktor: Professor Dr. med. H. Grunze)

Kritische Betrachtung zytodiagnostischer Ergebnisse von Punktionsausstrichen bei Lungen- und Mediastinalveränderungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Annette Schagen

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr. med. Heinz G r u n z e

Korreferent: Professor Dr. med. Volker B e c k e r

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 21.1.1970

Kritische Betrachtung zytodiagnostischer Ergebnisse von Punktionsausstrichen bei Lungen- und Mediastinalveränderungen

		Seite
I.	Einleitung	3
	A Fragestellung	3
	B Literaturübersicht	4
	1. Perbronchiale Punktion	4
	2. Perthorakale Punktion	6
	3. Grundsätzliche Bemerkungen zur Zytodiagnostik von bösartigen Geschwülsten	1o
	a) Bemerkungen zu den Malignitätskriterien	1o
	b) Arbeitsmethodik und Diagnoseformulierung	11
	c) Möglichkeiten der histologischen Typenbestimmung aufgrund des Zellausstrichs	12
	d) Zytologisch falsch positive und falsch negative Ergebnisse und ihre Ursachen	13
II.	Eigene Untersuchungen	16
	A Krankengut	16
	1. Auswahl und Auswertungskriterien	16
	2. Aufschlüsselung des Krankengutes unter allgemein-medizinischen Gesichtspunkten	17
	a) Alter und Geschlecht der Patienten	17
	b) Untersuchungsanlaß	17
	c) Zeitraum bis zur Diagnosestellung (Verschleppungszeiten)	18
	d) Röntgenbefunde	19
	e) Häufigkeitsverteilung der Punktionsarten	2o
	B Methodik	21
	C Ergebnisse	22

Seite

D Anhang. Sonstige morphologische Untersuchungsergebnisse 26

E Verifizierung der Punktionsergebnisse 3o

F Komplikationen 31

III. Diskussion der Befunde 34

IV. Zusammenfassung 42

V. Literaturverzeichnis 45

VI. Lebenslauf 53

I. Einleitung

A Fragestellung

Die diagnostische Bedeutung zytologisch ausgewerteten Punktionsmaterials von Lungen - und Mediastinalveränderungen wird noch unterschiedlich beurteilt. Ein Teil der Untersucher glaubt, der Histologie als der diagnostisch sichereren Methode grundsätzlich den Vorzug geben zu müssen, während der andere befürchtet - und dieser Grund ist schwerwiegender -, daß es bei den Punktionen im Thoraxbereich, insbesondere den perthorakalen, zu ernsten Zwischenfällen und lebensbedrohlichen Komplikationen kommen kann (2, 5, 45, 61, 7o).

In dieser Arbeit soll anhand des Patientengutes der Heckeshorner Lungenklinik, welches zum größten Teil im zytodiagnostischen Labor der II. Med. Klinik der Freien Universität Berlin ausgewertet wurde, und anhand des Dürener Krankengutes untersucht werden, ob die angeführten Bedenken zu Recht bestehen, oder ob die Vorteile der Punktionszytologie nicht doch eine günstigere Beurteilung zulassen. Daraus wird abzuleiten sein, ob der Einsatz dieser relativ neuen diagnostischen Methode nicht nur zu rechtfertigen, sondern sogar zu empfehlen ist.

B Literaturübersicht

1. Perbronchiale Punktion

Unter perbronchialer Punktion wird in dieser Arbeit sowohl die Punktion durch den Bronchus als auch die Karina verstanden. Frühere Arbeiten über diese Untersuchungsmethode sind nur spärlich zu finden. Berichtet wurde darüber von Cavaroc u.a. (1, 14, 19, 3o, 29, 41, 47, 56, 57, 66, 69). Die Punktate wertete man entweder zytologisch (14, 29, 3o, 47, 56, 57) oder histologisch (1, 19, 41, 66, 68) aus.

Grunze (27-29), Schiepatti (66) und Papageorgiou (57) betonen, daß für die Wahl der Methode die Lokalisation der Veränderung entscheidend sei. Die Punktion wäre hauptsächlich angezeigt bei Veränderungen des Mediastinums, des Hilus und der hilusnahen Regionen. Ferner sei dieser Eingriff erst dann indiziert, wenn die übrigen Untersuchungsmethoden, insbesondere die Exfoliativzytologie, zu keinem Ergebnis geführt hätten. Die Exfoliativzytologie versage z.B. bei Bronchusstenosen oder mangelnder Exfoliationstendenz, wie etwa bei gutartigen Geschwülsten oder Sarkomen. Die o.g. Autoren berichten ferner, daß nach ihrer Erfahrung die Punktion der Bifurkationslymphknoten nicht nur für die Geschwulstdiagnostik, sondern auch für den morphologischen Nachweis von Erkrankungen des lymphatischen Systems erfolgversprechend sei. Grunze und Brandt (28) meinen sogar, daß die Punktion der Karina auch bei peripherer gelegenen Tumoren routinemäßig ausgeführt werden sollte, da auf diese Weise bei lymphogener Ausbreitung nicht nur die Natur der peripheren Veränderung erkannt, sondern, wegen der fortgeschrittenen Metastasierung auch unnötige, den Patienten belastende operative Maßnahmen vermieden werden könnten.

Die D u r c h f ü h r u n g der Punktion erfolgt meist gezielt unter röntgenologischer Sichtkontrolle während der Bronchoskopie. (27-29, 1, 47, 57, 66, 11)

Eine ausführliche Beschreibung der Punktionstechnik findet sich bei Brandt (11). Danach ist die perbronchiale Punktion kein gesonderter Eingriff, weil sie während der ohnehin notwendigen Bronchoskopie, zusammen mit den übrigen Eingriffen zur Materialgewinnung, wie der gezielten Absaugung, Bronchialkürettage, Bronchialspülung und Probeexzision durchgeführt wird.

Einige Verfasser (Brandt 11, Grunze 29, 3o, Mülly 54) empfehlen, diesen Eingriff in Beatmungsnarkose nach vorheriger Verabreichung reflexdämpfender Mittel im Atemstillstand durchzuführen, um durch vollständige Kontrolle des Patienten unerwartete, ihn gefährdende eigene Bewegungen zu verhindern und den negativen Druck im Thorax aufzuheben. Andere dagegen (Andersen 1, Schiepatti 66, Martin und Ellis 5o, Rosemond 62) punktierten in Lokalanaesthesie.

Mehrere Autoren erwähnen ausdrücklich, daß die perbronchiale Punktion - wie alle Punktionen im Thoraxbereich - nur mit einer dünnkalibrigen Nadel durchgeführt werden sollte, um so Zwischenfällen vorzubeugen. (8, 14, 47, 27-29) Grunze empfiehlt als Nadeldurchmesser 0,5 bis 1,0 mm für zytologische Zwecke. In letzter Zeit hat sich ihm die Franzén-Nadel besonders bewährt.

Wichtigste F ä r b e m e t h o d e n bei der Verarbeitung des Materials sind jene nach Giemsa und Papanicolaou, die als gleichwertig angesehen werden (27, 29, 52, 57, 66). Papageorgiou (57) hebt als besonderen Vorteil der Papanicolaou-Färbung hervor, daß bei ihrer Anwendung die Präparate haltbar bleiben und aufbewahrt werden können. Da es kein Färbeverfahren gibt, das als zellspezifisch für Tumorzellen angesehen werden kann, ist nach seiner Auffassung die Erfahrung des untersuchenden Zytologen von größter Bedeutung. Neben den o.g. gebräuchlichsten Färbungen werden auch Vital- oder Fluoreszenzmethoden angewandt. Bertalanffy (6) ist der

Meinung, daß die Acridin-Orange-Fluoreszenzmethode es erleichtere, Geschwulstzellen zu erkennen. Sandritter (63, 64) schreibt, daß mit Hilfe der Photometrie Tumorzellen aufgrund ihres erhöhten DNS-Gehaltes diagnostiziert werden könnten. Allerdings wäre dies kein Spezifikum, da auch normale Zellen unter bestimmten Bedingungen diese Abweichung zeigen könnten. Somit entstünde ein Überlappungsbereich zwischen Normal- und Geschwulstzellen.

In der Literatur wurden gehäuft wegen aufgetretener größerer und kleinerer Z w i s c h e n f ä l l e Bedenken gegenüber Punktionen im Thoraxbereich geäußert. Da sich diese aber meist in Verbindung mit perthorakalen Lungenpunktionen erwähnt fanden, werden entsprechende Literaturhinweise im folgenden Kapitel gegeben. Hier sei lediglich auf Stiller (7o) verwiesen, der über Narkosezwischenfälle und Läsionen durch Bronchoskopie und Exzisionsgeräte berichtete. Abgesehen von einer zum Tode führenden Blutung infolge Verletzung nach Probeexzision bei einem 7o-jährigen Patienten mit inoperablem Karzinom, seien unter 3.788 Bronchoskopien keine ernsteren Komplikationen aufgetreten.

2. Perthorakale Punktion

Übereinstimmend wird als wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche trans- oder perthorakale Punktion das Vorliegen einer umschriebenen peripheren, pleuranahen oder thoraxwandständigen Veränderung genannt (2, 2o, 27, 29, 45, 47, 48, 56, 6o, 61, 5o). Von Grunze (27, 29, 3o), Koppenstein u. Mit. (41), Lauby u. Mit. (45), Smetana (69) wird hervorgehoben, daß die perthorakale Punktion wegen des größeren Risikos erst angewendet werden sollte, nachdem alle anderen diagnostischen Möglichkeiten kein Ergebnis brachten. Besonders wertvoll sei dieser Eingriff bei Patienten, denen eine Probethorakotomie nicht zuge-

mutet werden könne (2, 8, 29, 45, 5o).

Einige Autoren sind der Meinung, daß mit Hilfe diagnostischer Punktionen die Quote der Probethorakotomien eingeschränkt werden könnte. Den Patienten würden auf diese Weise Mehrbelastungen erspart.

Lauby u. Mit. (45) stellten folgende Indikationsliste zur Lungenpunktion auf:

1. Verdacht auf ein operables Bronchialkarzinom;
2. Notwendigkeit zur sofortigen Einleitung der Strahlen- oder Chemotherapie, wenn der Patient wegen zu großen Risikos nicht operiert werden kann;
3. Sicherung von Metastasen eines bekannten Primärtumors vor endgültiger Behandlung;
4. Unklare Lungenveränderungen, die verdächtig sind, Ursprung von Metastasen an anderer Stelle zu sein.

An allgemein-medizinischen K o n t r a i n d i k a t i o n e n werden die Gefahren eines Pneumothorax bei bullösem Lungenemphysem oder kontralateral Pneumektomierten angeführt. (4, 27, 45)

Weitere Gegenindikationen sind abnorme Blutungs- und Gerinnungszeit, eine kurz vorausgegangene starke Hämoptyse und Gefaßveränderungen, wie Verdacht auf ein Aneurysma oder eine AV-Fistel (2, 45, 69, 22).

Papageorgiou (57) betont, die strenge Beachtung der Indikationsliste und Erfahrungen in der Punktionstechnik seien für eine erfolgreiche, den Patienten nicht gefährdende Materialgewinnung entscheidend.

T e c h n i s c h e D u r c h f ü h r u n g.

Die Durchführung der Punktion erfolgt entweder bei obliteriertem Pleuraspalt direkt durch die Thoraxwand

unter Durchleuchtungskontrolle, (2, 2o, 29, 45, 57, 61, 55, 22) oder bei freiem Pleuraspalt gezielt im Rahmen einer Thorakoskopie (Auersbach u. Mit. 4). Grunze (29, 3o) empfiehlt auch hier Beatmungsnarkose, um gefährdende Bewegungen des Patienten auszuschliessen. Lokalanaesthesie wäre nach seiner Meinung nur bei sicherer Verklebung des Pleuraraumes angebracht. Demgegenüber führte die Mehrzahl der Untersucher diesen Eingriff in lokaler Betäubung durch (2, 2o, 1, 45, 61, 66, 5o, 22). Der Hinweis einiger Verfasser, (8, 14, 47, 27-29, 55) mit einer dünnen Nadel zu punktieren, gilt auch für die perthorakale Punktion. Die Weiterverarbeitung des Punktionsmaterials erfolgt in derselben Weise, wie unter "Perbronchiale Punktion" angeführt.

Aronowitsch (2) und Smetana (69) nennen als Grund für die geringe Anerkennung der Punktionen als diagnostisches Hilfsmittel:

1. die Furcht vor Komplikationen (Streuung und Implantation von Tumorzellen oder infektiösem Material, Pneumothorax, Hämoptoe, Luftembolie)
2. die Schwierigkeit, ausreichendes Material zu gewinnen.

Diese Punkte werden von Gegnern der Methode immer wieder als hauptsächliche Kontraindikationen angeführt (4, 8, 2o, 21, 47, 61, 5o).

Etliche Autoren, die selbst Punktionen durchführten und über solche Vorkommnisse berichteten, bestätigten diese Bedenken nicht oder nur teilweise (4, 12, 28-3o, 41, 45, 49, 61).

Tabelle 1: Zwischenfälle verschiedener Autoren

	Autoren			
	Aronowitsch (2)	Avasthi (5)	Lauby (45)	Rosemond (61)
Komplikationen	Anzahl der Punktionen: 69	4o	52o	272
Pneumothorax	6 (4 asympt.)	1 (asympt.)	39 (9 asympt.)	1o (8 asympt.)
Hämoptysen		3	17	
Tumorimplant.	1			
Todesfälle			1 (Spannungspneu)	3 (2 unabhängig v.d. Methode)
Sonstiges	1			7

Da Rosemond Tumorstreuung nicht beobachtete, ist er der Meinung, daß es übertrieben sei, wegen dieses Risikos Punktionen streng als kontraindiziert anzusehen. Er empfiehlt den Gebrauch dieser Methode bei operablen und inoperablen Fällen.

Andere Autoren [29, 3o, 41, 48, 59, 6o, 23] halten die Verimpfung von Tumorzellen zwar theoretisch für möglich, sie wurde aber von ihnen nicht gesehen. Von chirurgischer Seite [2o, 21] werden die Lungenpunktionen mit dicker Nadel, bei Verdacht auf Bronchialkarzinom und bei gleichzeitiger Operabilität des Patienten abgelehnt. Freise und Schüler [21] gingen folgendermaßen vor: Sie wiesen anhand von Überlebenszahlen nach, daß Patienten, bei denen während der Operation eine Probeexzision entnommen worden war, viel häufiger ein Rezidiv zeigten, als Patienten der anderen Gruppe, bei denen man darauf verzichtet hatte. Nach ihrer Meinung träfe das, was für die Verschleppung und

Implantation durch die PE gilt, im Prinzip auch für die perbronchiale und perthorakale Punktion zu. Trotzdem halten dieselben Autoren (Atay, Freise u. Mit. 3) aufgrund ihrer jüngsten Erfahrungen die intraoperative Punktion mit anschliessender Zytodiagnostik für weniger gefährlich als die Probeexzision mit folgender Histologie bei zentral im Lappen oder im Hilus gelegenen Veränderungen. Bei Anwendung der Punktionen mit dünner Nadel sei nämlich das Risiko einer Zellverschleppung wesentlich geringer einzuschätzen als bei Probeexzisionen, welche vergleichsweise zu viel größeren Läsionen führten.

3. Grundsätzliche Bemerkungen zur Zytodiagnostik von bösartigen Geschwülsten

a) Bemerkungen zu den Malignitätskriterien

Zu dieser Frage äußern sich Grunze (27), Koss (42), Papageorgiou (57), Sattler (65) und Hartmann (32) im folgenden Sinne: Es gibt einige Kardinalsymptome, die als Kriterien für die Bösartigkeit von Zellen gelten können. Die Schwierigkeiten bei der zytologischen Diagnose bösartiger Geschwülste entstehen aber nicht nur durch die unterschiedliche Ausprägung dieser Merkmale, sondern ebenfalls dadurch, daß jedes charakteristische Merkmal bösartiger Zellen zu einem bestimmten Grad auch bei atypischen gutartigen Zellen auftreten kann. Krebspotente Zellen können weiterhin, wie Sattler schreibt, auch keine typischen Erscheinungsmerkmale aufweisen und völlig normal aussehen. Dies bestätigen Hartmann (32) und Papageorgiou (57). Sie halten die Malignitätskriterien nicht für eindeutig spezifisch. Es handele sich um relative Kriterien, die bei Geschwülsten häufiger zu finden seien. Mit zunehmender Zahl der Ausprägung verschiedener "Bösartigkeitsmerkmale" nehme die Wahrscheinlichkeit zu, daß es sich um eine Tumorzelle handele. Die Wertung der Merkmale, die als hinweisend für "Krebs" oder "Präkanzerosen" gel-

ten, beruhe daher auf persönlicher Erfahrung, die nur unzulänglich statistisch unterbaut werden könne. Koss [42] und Hartmann [32] sind der Ansicht, daß zur Beurteilung der Malignität die vergleichende Gegenüberstellung einer größeren Zahl von Einzelzellen oder Zellgruppen erforderlich sei, und immer die Verwandtschaft der Zellen eines Präparates untereinander bestimmt werden solle. Sandritter [64] meint, die Summe von Einzelmerkmalen der Gewebetextur, der Zytologie, der Histochemie, zusammen mit dem klinischen Bild des Einzelfalls ergebe erst eine zuverlässige Diagnose. Franke [2o] ist der Auffassung, daß für die sichere Krebsdiagnose die Beurteilung von Einzelzellen nicht ausreiche, sondern allenfalls die des gesamten Zellverbandes.

Trotz der Bedeutung persönlicher Erfahrungen besteht weitgehende Übereinstimmung hinsichtlich der hauptsächlichsten zellulären Malignitätskriterien, wie verschieden ausgeprägt und kombiniert sie auch sein mögen. Details bei Grunze [28] oder Lopes Cardozo [47].

b) Arbeitsmethodik und Diagnose-Formulierung

Papageorgiou [57], Grunze [29] und Mülly [54] betonen, daß die Zytodiagnose möglichst immer unter Berücksichtigung der ausführlichen klinischen Daten gestellt werden solle. Ähnlich wie Gwynne [31] gibt auch Grunze [27,29] eine differenzierte Einteilung der Diagnoseformulierungen an. Er unterscheidet in der Geschwulstdiagnostik:

1. "Zellen einer bösartigen Geschwulst nachgewiesen" mit Angabe der wahrscheinlichen histologischen Qualität.
2. "Zellen einer bösartigen Geschwulst nachgewiesen".
3. "Starker Verdacht auf Vorliegen einer bösartigen Geschwulst". Diese Diagnose beweist den Tumor nur im Zusammenhang mit anderen klinischen Daten. Fehlen sie, so muß die Untersuchung wiederholt wer-

den.

4. "Verdächtige atypische Elemente". Hier ist eine Wiederholungsuntersuchung erforderlich.
5. "In den vorliegenden Ausstrichen keine geschwulstverdächtigen Elemente".

c) Möglichkeiten der histologischen Typenbestimmung aufgrund des Zellausstriches.
Hierzu schreibt Mavrommatis [52], daß man sich heute bei routinemäßiger Anwendung der Zytodiagnostik meist noch damit begnüge, ein Tumor-positives oder - negatives Ergebnis zu liefern, oder man sei überhaupt wie Bonneau [8] der Ansicht, die vernünftigen Grenzen der Zytologie lägen in der Diagnose des Tumors.

Demgegenüber wird von einigen Autoren die Auffassung vertreten, daß es in vielen Fällen sehrwohl möglich sei, mit Hilfe der Zytologie den histologischen Typ eines Tumors zu bestimmen. [17, 27, 29, 3o, 43, 52, 57, 68]

Van der Slikke [68] berichtet, daß er 96 von 99 zytologisch positiv diagnostizierten Fällen als "mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom", "stark differenziertes Plattenepithelkarzinom", "Adenokarzinom", "undifferenziertes Karzinom" klassifizieren konnte. Gwynne [31] dagegen konnte nur bei 69 von 94 Fällen den histologischen Typ feststellen. Mavrommatis [52] zitiert einige Autoren, denen es mit Erfahrung gelang, häufig den Typ des Tumors zu identifizieren, z.B. Foot, bei welchem in 8o % von 341 Fällen das zytologische mit dem histologischen Bild übereinstimmte. Rosenblatt und Lisa konnten von 35o Tumorfällen ebenfalls bei 8o % das histologische Ergebnis aufgrund des Zellausstriches voraussagen. Parker und Reid gelang es in 62 %. Koss [43] berichtet von folgenden Ergebnissen:
Von histologisch gesicherten Karzinomen konnten auf zytologischer Basis richtig klassifiziert werden:
Plattenepithekarzinome in 67 %

Adenokarzinome in 54,1 %
Oatcell-Karzinome in 63,8 %
Nicht klassifizierbar 52,8 %
Unter Berücksichtigung der o.g. Ergebnisse meint Papageorgiou [57], daß bestenfalls bei der Hälfte der positiven Befunde eine histologische Typenangabe möglich sei.

Wegen der prognostischen Aussage und der einzuleitenden therapeutischen Maßnahmen halten Grunze [27, 3o], Koss [43], Mavrommatis [52] und van der Slikke [68] die Kenntnis des Karzinomtypus bei jeder zytologisch positiven Diagnose für wünschenswert. Für ein gut differenziertes Plattenepithelkarzinom, dessen histologische Qualität am häufigsten festgestellt wird, könne eine risikoreichere Operation übernommen werden, als bei klein- und polymorphzelligen Karzinomen, deren meist ungünstigerer Verlauf von vornherein feststehe. Diese Autoren stellten weiterhin fest, daß Krebszellen differenzierter Tumoren, insbesondere verhornender Plattenepithelkarzinome, deren Träger eine relativ bessere Überlebensdauer erwarten dürfen, häufiger erkannt werden, als jene von undifferenzierteren Tumoren mit schlechterer Prognose.

d) Zytologisch falsch positive und falsch negative Ergebnisse und ihre Ursachen (vgl. Tab. 2)
In Übereinstimmung wird wiederholt hervorgehoben, daß, um eine richtige zytologische Diagnose stellen zu können, Training und Erfahrung des untersuchenden Zytologen von entscheidender Bedeutung seien. [14, 27, 28, 38, 42, 48, 52, 57, 68] Damit hängt auch der Prozentsatz der Fehldeutungen von diesen Faktoren ab. Die Gefahren der Zytologie, sagt Sattler [65], lägen in der Überbewertung falsch negativer Befunde, wie in zu häufigem Auftreten der falsch positiven Diagnosen. Mc Donald [53] gibt an, daß der falsch negative Irrtum zwischen 3o und 35 % liegt, Cavaroc

u. Mit. [14] nennen die Zahl von 37,4 %. Cavaroc meint, daß mit fallendem Prozentsatz falsch negativer Ergebnisse jener von falsch positven Irrtümern zunähme.

Lopes Cardozo [47] weist darauf hin, daß besonders bei Reihenuntersuchungen falsch negative Ergebnisse nicht zu vermeiden seien. Dabei sei die Empfindlichkeit der Methode das Wesentliche, weniger die Verlässlichkeit. In der Klinik dagegen sei es wichtiger, die falsch positiven Befunde zu vermeiden, um keine unbegründeten therapeutischen Maßnahmen einzuleiten. Bei negativem Befund bliebe der klinisch begründete Verdacht ohnehin weiter bestehen.

Tabelle 2: Angaben über die Häufigkeit zytologisch falsch positiver Diagnosen in früheren Arbeiten

Autor	Prozentsatz falsch positiver Diagnosen
Giraud u. Mit. [22]	2,5 %
Woolner u. Mit. [75]	2,o %
Umiker [72]	1,8 %
Mc Donald [53]	1,7 %
Cavaroc u. Mit. [14]	1,5 %
van der Slikke [68]	1,4 %
Clerf u. Mit. [15]	o,4 %
Herbut u. Mit. [37]	o,4 %

Herbut [37] berichtet, daß keine der bei ihm aufgetretenen falsch positiven Diagnosen (s. Tabelle) eindeutig positiv war. Alle resultierten aus dem Versuch, bei wiederholt negativen Befunden die Kriterien zu einer Diagnose zu strecken.

Grunze [3o] ist der Auffassung, daß o,5 bis 2,o % falsch positiver Befunde ohne ausführliche klinische

Information nicht zu vermeiden seien. Die Kenntnis der differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden Möglichkeiten könne in Zweifelsfällen eine drohende Fehldeutung verhindern.

Ursache für das Auftreten falsch positiver Ergebnisse sei meist eine echte Mißinterpretation, wobei am häufigsten Metaplasie bei chronisch entzündlichen Prozessen vorläge [16, 65, 68]. Umiker [72] zitiert Iversen, der 47 falsch positive Fälle sammelte. Das Vorkommen pseudomaligner Zellen war am häufigsten auf Bronchiektasen, Pneumonien oder Lungenabszesse zurückzuführen.

Grunze [30] ist der Meinung, daß den falsch negativen Resultaten dagegen nur selten Fehldeutungen zugrunde liegen, sondern meist das tatsächliche Fehlen von Tumorzellen im vorliegenden Material dafür verantwortlich sei. Der Fehler liege also bereits bei der Materialgewinnung.

II. Eigene Untersuchungen

A Krankengut

1. Auswahl und Auswertungskriterien

Das Krankengut setzt sich aus 539 Patienten der Lungenklinik Heckeshorn aus den Jahren 1962 bis 1965 zusammen und, in gesonderter Auswertung, aus 27 Patienten der Ambulanz von Prof. Grunze sowie den Krankenanstalten Düren.

Gemeinsames Auswahlkriterium dieser Fälle war die im Rahmen der Diagnostik durchgeführte zytologische Auswertung von Material, welches durch perbronchiale oder perthorakale Punktionen gewonnen worden war. In einigen Fällen wurden auch beide Punktionsarten durchgeführt.

Durch die Analyse dieses Krankengutes soll u.a. festgestellt werden, in welchem Umfang die Punktionszytologie im Rahmen der übrigen klinischen Diagnostik auch zu einer relativ frühen Diagnose verhelfen kann, denn "Frühdiagnosen" im Sinne der Gynäkologie sind im Thoraxbereich z.Zt. nur in Ausnahmefällen möglich. (Grunze 26)

Es ist kritisch vorauszuschicken, daß es sich bei den Punktierten um diagnostisch schwierige Fälle handelte. Denn perthorakale Punktionen wurden wegen des größeren Risikos nur gezielt, als letzte diagnostische Maßnahme vor der Probethorakotomie durchgeführt. Das Patientengut ist somit selektioniert und nicht ohne weiteres vergleichbar mit anderen Untersuchungen. Besonders gilt dies für die perbronchialen Punktionen, welche nicht nur bei makros-

kopisch-endobronchial verdächtigem Befund, sondern routinemäßig bei allen Patienten im Rahmen der Bronchoskopie ausgeführt wurden. Daraus ergibt sich, daß die Resultate beider Punktionsarten getrennt, unter Berücksichtigung der verschiedenen Indikationsstellungen ausgewertet werden müssen.

2. Aufschlüsselung des Heckeshorner Krankengutes unter allgemein-medizinischen Gesichtspunkten

a) A l t e r und G e s c h l e c h t der Patienten

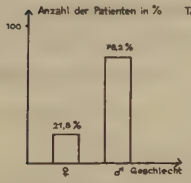

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung der 539 punktierten Patienten

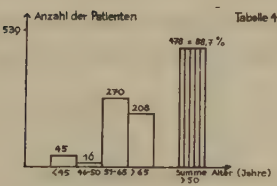

Tabelle 4 Alter der punktierten Patienten bei Krankenhauseinweisung

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, war der überwiegende Anteil der Patienten, die wegen unklarer Lungen- oder Mediastinalveränderungen zur diagnostischen Klärung in die Klinik kamen, männlichen Geschlechts.

b) U n t e r s u c h u n g s a n l a ß

Häufigster Anlaß, der zu einer Konsultation des Arztes und anschliessender röntgenologischer Untersuchung führte, waren Beschwerden von seiten der Atemwege und des Thorax. Das war bei 367 (68,1 %) Patienten der Fall.(vgl. Tab. 5)

Nach Klinik-Aufnahme gaben aber schon 429 Kranke (79,8 %) Beschwerden an. Bei 72 Patienten war kein eigentlicher Anlaß gegeben, sondern der Befund wurde im Rahmen einer Röntgenreihenuntersuchung erhoben. Die übrigen Kranken klagten über andere Beschwerden, als sie sich in Behandlung begaben. Vereinzelt handelte es sich auch um Kontrolluntersuchungen nach durchgemachter Tb des Patienten oder um Umgebungsuntersuchungen. 11o Patienten (2o,2 %) waren beschwerdefrei.

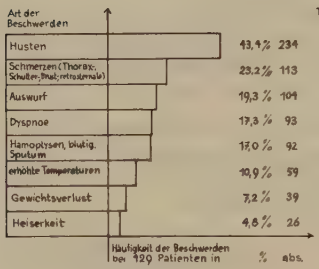

Tabelle 5: Art der Beschwerden bei 79,8 % der insgesamt 330 punktierten Patienten

c) Z e i t r a u m von den ersten Symptomen bis zur D i a g n o s e s t e l l u n g (Verschleppungszeiten) Berechnet wurde die Zeit, welche bis zur Sicherung der Diagnose verstrich: entweder beginnend am Tag der Aufnahme in die Klinik oder der Konsultation des Arztes, die unmittelbar zur Aufnahme führte. Dabei zeigte sich folgendes Ergebnis:

Tabelle 6:

Zeit in Monaten	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in %
bis zu 1/2	287	53,2
bis zu 1	1o5	19,5
bis zu 2	66	12,3
bis zu 6	38	7,o
über 6	16	3,o

Die Verkürzung der Wartezeiten ist entscheidend. Es sei deshalb erwähnt, daß es mit Hilfe der Punktionszytologie gelang, die Diagnose 16 x vor allen anderen Maßnahmen

und 27 x gleichzeitig mit diesen zu stellen.

d) R ö n t g e n b e f u n d e (vgl. Tab. 7)

Über die L o k a l i s a t i o n der Befunde im Röntgenbild ist zu sagen, daß sich die Mehrzahl der Herde, nämlich bei 279 Fällen, auf der rechten Seite fand. Verschattungen der linken Seite traten bei 185 Fällen auf, und Veränderungen auf beiden Seiten bei 71 Fällen. Bei 4 Patienten konnte röntgenologisch kein Befund erhoben werden.

Tabellarische Übersicht (7) der Veränderungen im Röntgenbild:

Röntgenbefund		Absolutzahl	Anteil in %
scharf-bogig begrenzte Veränderungen	Rundherd segmentäre Veränd. lobäre " kavernöse " paramediast. " apikale " beids.knotige " mediastinale "	316	58,6
Hilusverdichtung	mit oder ohne zusätzliche segment-, lappen- oder streifenförmige Verschattg.	137	25,4
Kernschatten mit Besenreiserzeichnung		17	3,1
Kombinationen der o.a. Verschattungsformen		61	11,3
Veränderungen an der Trachea und den Gefäßen		4	o,75
keine Veränderung		4	o,75

Die am häufigsten aufgetretenen Kombinationen waren Hilusverdichtung mit Verbreiterung des rechten oberen

Mediastinums (1o Fälle) und Hilusverdichtung mit Rundherd (7 Fälle).

Bei 137 Patienten (25,4 %) wurden verdächtige Veränderungen im Röntgenbild z u f ä l l i g entdeckt. Das geschah entweder im Rahmen einer Röntgenreihenuntersuchung oder bei Untersuchungen, die nicht unmittelbar in Zusammenhang mit Lungensymptomen standen.

Ein großer Teil der zufällig gefundenen Veränderungen imponierte im Röntgenbild als Rundherd. Da Rundherde meist im intermediären und peripheren Lungenbereich anzutreffen sind, verursachen sie im Gegensatz zu den mehr hilusnah gelegenen Tumoren oft erst spät Symptome. Das erklärt die häufig zufällige Entdeckung von Rundherden, welche oft noch symptomlos sind. Ihr Anteil beträgt hier 43,8 %. Die übrigen Röntgenbefunde verteilen sich zu 21,2 % auf andere relativ scharf-bogig begrenzte Veränderungen, zu 25,5 % auf Hilusverdichtung mit oder ohne zusätzliche segment-, lappen- oder streifenförmige Verschattung, und zu 9,5 % stellen sie Kombinationen der o.a. Formen dar.

e) H ä u f i g k e i t s v e r t e i l u n g der Punktionsarten

Insgesamt wurden 674 Punktionen an 539 Patienten durchgeführt. Davon entfallen 472 auf die perbronchialen und 2o2 auf die perthorakalen Punktionen. In der zuerst genannten Zahl sind 7 pertracheale und 1 perösophageale Punktion enthalten. Die geringere Anzahl der gezielten perthorakalen Punktionen ist verständlich. Wegen der

größeren Gefährlichkeit stehen sie, von wenigen Ausnahmen abgesehen, erst am Ende aller diagnostischen Maßnahmen.

B Methodik

Alle Patienten wurden zur makroskopischen Beurteilung, wie eingangs erwähnt, routinemäßig in Allgemeinnarkose bronchoskopiert. Bei dieser Gelegenheit wurde u.a. auch p e r b r o n c h i a l Punktionsmaterial für die zytologische Untersuchung entnommen. Die t r a n s t h o r a k a l e n Punktionen wurden entweder in Lokal- oder Allgemeinnarkose vorgenommen. Beide Punktionsarten wurden im Atemstillstand mit einer dünnen Nadel, deren Kaliber nicht größer als o,8 bis 1,5 mm war, durchgeführt. Die Punktionen führten Dr. H.-J. Brandt und Mitarbeiter aus.

Abb. 1 aus "Diagnostik der Geschwulstkrankheiten" (28)
Perbronchiale Punktion während der Bronchoskopie in Beatmungsnarkose im Falle eines im Unterlappen gelegenen Rundherdes, bei dem vorherige zytologische Untersuchungen des Sputums und des abgesaugten Sekrets negativ geblieben waren. Aufnahme: Dr. H.-J. Brandt, Städtisches Lungenkrankenhaus Heckeshorn, Berlin-Wannsee (Direktor Dr. K. Auersbach)

Ausführliche Angaben zur Methodik finden sich in "Beiträge zur Technik der Materialgewinnung für die zytologische Unter-

suchung bei Thoraxkrankheiten" von H. J. Brandt in "Klinische Zytologie der Thoraxkrankheiten" (11).

C Ergebnisse

Die Tabellen 8 - 1o geben einen Überblick über die erzielten Resultate:

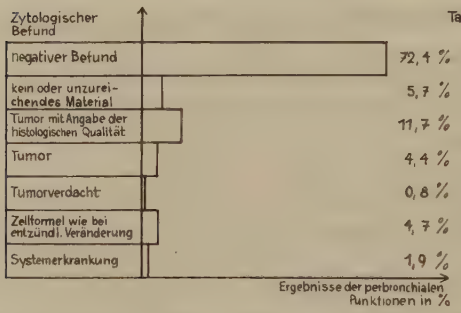

Tabelle 8: Ergebnisse von 472 perbronchialen Punktionen (Routinepunktion während der Bronchoskopie auch bei unauffälligem endoskopischen Befund)

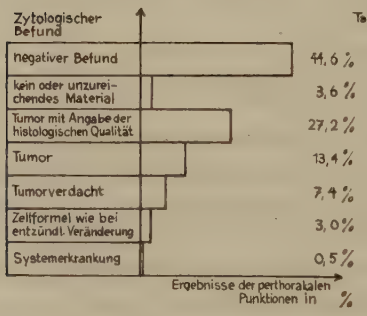

Tabelle 9: Ergebnisse von 202 perthorakalen Puntionen. (Gezielte Punktion unter Röntgenkontrolle bei diagnostisch ungeklärtem Herd)

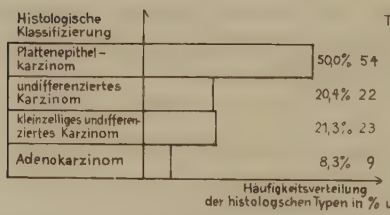

Tabelle 10: Ergebnisse des Versuchs zu einer histologischen Klassifizierung aufgrund des Zellausstrichs von 108 Patienten

Neben der sachgerechten Verarbeitung des Materials und der umfassenden Kenntnis des Zytologen stellen Ü b u n g und E r f a h r u n g in der Punktionstechnik die notwendigen Voraussetzungen dar, um zu guten Resultaten zu gelangen. Schon die Materialgewinnung kann das Ergebnis beeinflussen. Obgleich alle an den Untersuchungen Beteiligten ausreichend trainiert waren, traten doch noch geringfügige Unterschiede anhand der Erfolgszahlen zutage. Im einen Fall erbrachte die zytologische Untersuchung von 419 Punktionen in 24,8 % ein positives Ergebnis ("Tumor" mit Angabe der histologischen Qualität, oder "Tumor", oder "Tumorverdacht"). Im anderen Fall ergaben 255 Punktionen diesen Befund in 29,4 % der untersuchten Präparate, was einem Zuwachs von 4,6 % positiver Ergebnisse entspricht.

Betrachtet man die R e s u l t a t e beider Punktionsarten getrennt, so könnte der Eindruck entstehen, daß die perthorakale Punktion diagnostisch ergiebiger als die perbronchiale sei. Das ist ein Irrtum, denn die perthorakalen Punktionen wurden im Gegensatz zu den perbronchialen nur gezielt bei vorhandenem Röntgenschatten in ausgewählten Fällen durchgeführt.

Faßt man jedoch aus rechnerischen Gründen die Ergebnisse der perbronchialen und perthorakalen Punktionen zusammen, bei denen die Diagnose "Tumorverdacht", "Tumor" oder "Tumor" mit histologischer Qualitätsangabe gestellt wurde, so ergibt sich ein positiver Befund von insgesamt 26,4 % (178).

Die folgenden Abbildungen zeigen den Normalzellgehalt bei Lungenpunktion (Abb. 2) sowie typische Veränderungen im Falle eines Alveolarzell-Karzinoms (Abb. 3) und eines undifferenzierten kleinzelligen Karzinoms (Abb. 4).

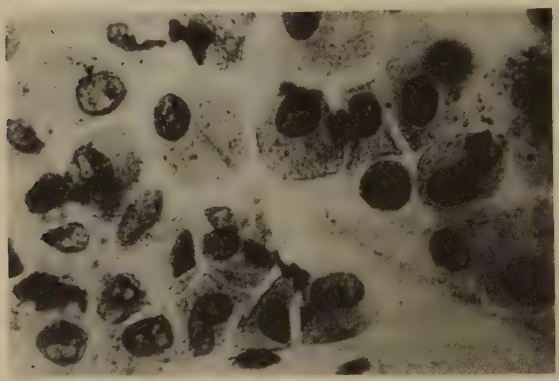

Abb. 2
Normalzellgehalt bei Lungenpunktion. Zylindrische Bronchialepithelien sind selten, meist handelt es sich um nicht speichernde kubische respiratorische Epithelien, wie hier im linken unteren Bildteil, oder um speichernde Alveolarphagozyten (hier oberer rechter Bildteil), die häufig mehrkernig sind.

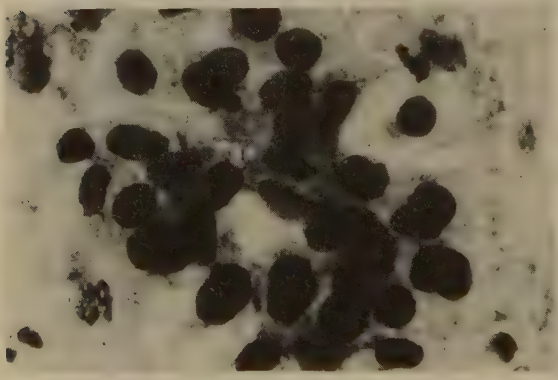

Abb. 3
Lungenpunktat im Falle eines Alveolarzell-Karzinoms: Rosettenförmige Lagerung der kaum polymorphen, aber hyperchromatischen Kerne. Keine Staubphagozytose. Der helle Hof um einige Kerne weist auf die Schleimproduktion hin.

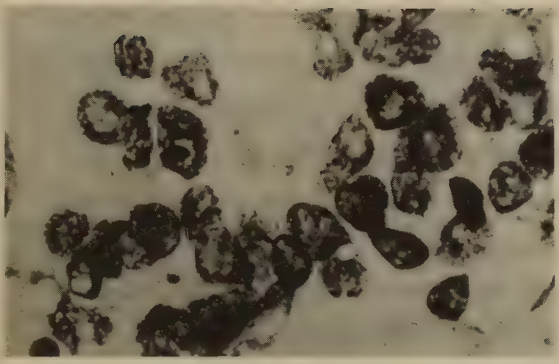

Abb. 4
Lungenpunktat im Falle eines undifferenzierten kleinzelligen Karzinoms. Die wirr durcheinanderliegenden, entrundeten, plasmaarmen oder auch plasmalosen Kerne sind typisch für diese Geschwulst, welche früher häufiger mit Lymphosarkomen verwechselt wurde.

Über den A n t e i l beider Punktionsarten an der D i a g n o s e s i c h e r u n g gibt Tabelle 11 Auskunft:

Sicherung der Diagnose	prozentualer u. absoluter Anteil der Gesamtzahl der Patienten (539)	
ausschließlich durch Punktion	19,9 %	(1o7)
durch Punktion vor anderen Maßnahmen	2,6 %	(14)
gleichzeitig durch Punktion und andere Maßnahmen	1o,2 %	(55)
durch Punktion nach anderen diagnostischen Maßnahmen	1,1 %	(6)
nur durch andere Maßnahmen	6o,4 %	(326)
Diagnose nicht gesichert oder die Lunge nicht betreffend	5,8 %	(31)

Aus der Tabelle geht hervor, daß zu 33,8 % die Punktionsergebnisse mehr oder weniger maßgeblich bei der Diagnose - stellung beteiligt waren. Unter "ausschließlich" (s. Tabelle 11) wird hier verstanden, daß auch solche Patienten mitzuzählen sind, bei denen die Punktion bis zur Thorakotomie

den einzigen positiven Befund ergeben hatte. Das erscheint sinnvoll, da erst durch die Kenntnis des zytologischen Ergebnisses der Entschluß zum operativen Vorgehen oft gefaßt oder zumindest erleichtert wurde.

I r r e f ü h r e n d e zytologische Befunde ergaben sich zweimal im Anschluß an eine perthorakale Punktion. In einem Fall wurde ein verhornendes Plattenepithelkarzinom festgestellt, aber die bakteriologische Untersuchung und der Verlauf zeigten, daß es sich in Wirklichkeit um eine Pneumonie handelte. Im zweiten Fall wurde zytologisch ein Lipom festgestellt. Die Thorakotomie bewies später, daß ein kleinzelliges Bronchialkarzinom vorlag.

Es traten also bei der zytologischen Auswertung ein falsch positives und falsch negatives Ergebnis (o,3 %) auf. Der zytologische Befund, der fälschlich auf Lipom lautete, wurde auch als falsch negativ bewertet, da es sich bei einem Lipom normalerweise um eine gutartige Geschwulst handelt.

D <u>Anhang. Sonstige morphologische Untersuchungsergebnisse</u>

Es sollen hier kurz die anderen Untersuchungsmethoden und deren Ergebnisse dargelegt werden. Einerseits kann so der Wert zytologischer Punktionsergebnisse besser beurteilt werden, andererseits wird auf diese Weise klarer, daß es sich hier um ein selektioniertes Krankengut handelt, bei dem alle anderen Untersuchungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft waren.

Z y t o l o g i s c h e Untersuchungen.(vgl. Tab.12 u.13) Während der Bronchoskopie wurden auch andere Arten der Materialgewinnung in unterschiedlichem Ausmaß angewandt. Das Material wurde größtenteils ebenfalls zytologisch untersucht. Hierbei handelte es sich in erster Linie um gezielte Absaugungen, die häufig gleichzeitig mit den perbronchialen Punktionen vorgenommen wurden. Das war bei 329 der insgesamt 405 ausgewerteten Absaugungen der Fall. Der folgenden Tabelle ist zu entnehmen, daß sich bei insgesamt 23,5 % der untersuchten Ausstriche ein positives Ergebnis fand.

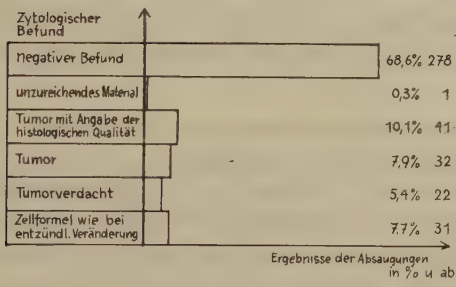

Tabelle 12 Ergebnisse der Absaugungen bei 405 Patienten (Routineunter suchung während der Bronchoskopie auch bei unauffälligem endoskopischen Befund

Verglichen mit der Häufigkeit der gezielten Absaugungen kamen Kürettage und Spülung selten vor (Kürettage in 16 Fällen, Spülung in 2 Fällen). Auch ein Bronchialabstrich wurde nur 12 x angefertigt.

Tabelle 13 faßt die Ergebnisse zusammen:

Tab. 13:

Zytologische Ergebnisse (Bronchialkürettage, -spülung, -abstrich)	Häufigkeits-verteilung
negativ	19 x
nicht verwertbares Material	1 x
Tumor mit Angabe der wahrscheinlichen histologischen Qualität	1 x
Tumor	1 x
Tumorverdacht	1 x
entzündlich veränderte Zellformel	5 x

Das Material von Bronchialkürettage, -spülung und -abstrich lieferte ein positives Ergebnis in 1o %. Diese geringe Quote darf nicht mit sonstigen Angaben der Literatur verglichen werden, da es sich hier nicht um ein Patientengut handelte, bei welchem makroskopische endobronchiale Veränderungen sichtbar waren. Die Materialentnahme erfolgte lediglich aus Routinegründen "auf Verdacht".

Es sei hier erwähnt, daß die Punktionsergebnisse "Tumorverdacht", "Tumor", "Tumor mit Angabe der histologischen Qualität" in 12,2 % durch die Ergebnisse anderer zytologischer Untersuchungen bestätigt werden konnten. In 2 Fällen lag dabei eine doppelte zytologische Bestätigung vor. Die häufigsten zusätzlichen positiven Befunde (2o) waren durch Absaugung erzielt worden.

H i s t o l o g i s c h e Untersuchungen.(vgl.Tab.14) Die Materialgewinnung für histologische Untersuchungen ist meist mit größerem Aufwand verbunden und risikoreicher als jene für die Zytologie. Daher wird Gewebe häufig erst dann entnommen, nachdem die einfacheren Maßnahmen der Zytologie versagt haben. Es kommt aber vor, daß Zell- und Gewebsmaterial gleichzeitig entnommen werden. Bei 2o1 Patienten (37,3 %) lag kein histologischer Untersuchungsbefund vor.

Tabelle 14:

Untersuchungsmethode	Anzahl der untersuchten Patienten		Häufigkeit der Tumordiagnose	
	absolut	in %	absolut	in %
PE b. Bronchoskopie	151	28,o	84	15,6
PE b. Mediastinoskopie	153	28,4	32	5,9
Lymphknotenbiopsie nach Daniels	56	1o,3	12	2,2
Thorakotomie	68	12,6	6o	11,1

Nebenher sei erwähnt, daß durch Probeexzision während der Bronchoskopie, Mediastinoskopie oder Lymphknotenbiopsie nach Daniels in 16 Fällen eine Systemerkrankung diagnostiziert werden konnte.
(Die Mediastinoskopien, Lymphknotenbiopsien und Thorakotomien wurden von Herrn Dr. G. Freise durchgeführt.)

I r r e f ü h r e n d e Befunde der Histologie.
Hier traten ebenfalls zwei Irrtümer auf. Ein falsch positives Ergebnis entstand bei der Untersuchung von Material einer Probeexzision. Anstelle eines unreifen Karzinoms entdeckte man bei der Thorakotomie eine chronische Pneumonie mit Empyem nach peripherem Abszeß. Eine weitere falsche Diagnose wurde an mediastinoskopisch gewonnenem Material gestellt. Hier bewies ebenfalls die Thorakotomie, daß es sich nicht, wie angenommen, um eine Epitheloidzelltuberkulose handelte, sondern um ein Plattenepithelkarzinom.

E Verifizierung der Punktionsergebnisse

Von einigen Fällen abgesehen, wurden parallel zu den Untersuchungen des Punktionsmaterials oder spätestens nach derem negativen Befund andere diagnostische Maßnahmen eingeleitet.(vgl. Tab. 15)

Es interessierte, wie oft die bei 178 (26,4 %) Punktionen an 172 Patienten gestellten Diagnosen - "Tumor und histologische Qualität", "Tumor", "Tumorverdacht" - durch eine zusätzliche h i s t o l o g i s c h e oder a u t o p t i s c h e Untersuchung bestätigt wurden. Insgesamt gelang es 85 mal (47,7 %) das Punktionsergebnis durch das Resultat einer histologischen oder autoptischen Untersuchung zu bestätigen.

Tabelle 15: Bestätigung der zytologischen Punktionsergebnisse durch Histologie und Autopsie

Art der Untersuchung	Häufigkeit der zusätzl. tumorpositiven Befunde
PE bei Mediastinoskopie	11
PE bei Bronchoskopie	32
Thorakotomie	13
Lymphknotenbiopsie nach Daniels	3
Autopsie	26

Bei 13 von 68 Patienten, die der Thorakotomie zugeführt wurden, konnte durch die zytologische Untersuchung von Punktionsmaterial ein tumorpositiver Befund erhoben werden, der durch das histologische Ergebnis des resezierten Materi-

als bestätigt wurde. In den meisten übrigen Fällen aber wurde aufgrund des dringenden klinischen Verdachtes auch ohne morphologischen Nachweis operiert, um einen größeren Zeitverlust zu vermeiden.

Bei 52,3 % der tumorpositiven Punktionsergebnisse wurde allein der zytologischen Diagnose vertraut. Der hohe Prozentsatz mag für diejenigen, die noch keine Erfahrung über die Verlässlichkeit der Zytologie haben, erstaunlich sein. Aber die guten langjährigen Erfahrungen in der Lungenklinik Heckeshorn, der II. Med. Klinik der Freien Universität Berlin sowie der Dürener Krankenanstalten haben erwiesen, daß bei geeigneter Technik und Auswertung und unter Berücksichtigung klinischer Daten die Zytologie hinreichend zuverlässig für die Diagnosestellung ist. Die Richtigkeit dieses Vorgehens wird dadurch bestätigt, daß bei den 52,3 % Patienten, deren zytologische Diagnose nicht ausdrücklich histologisch bestätigt wurde, keine Fehldiagnosen durch den späteren Verlauf offenbar wurden.

F Komplikationen

Die aufgetretenen Zwischenfälle stehen in den seltensten Fällen mit den Punktionen selbst in Zusammenhang. Meist handelt es sich um Komplikationen, die sich im Rahmen des gesamten Untersuchungsvorganges einstellten.(vgl.Tab.16a u.b)

Die symptomatischen Pneus (s. Tabelle 16 b) waren nach Absaugung verschwunden. Ob der 2o Tage nach der Punktion aufgetretene kleine Spontanpneu noch auf die Punktion zurückgeführt werden kann, ist fraglich.

Tabelle 16 a), b): Übersicht über Art und Häufigkeit von Zwischenfällen, aufgetreten während der Punktion oder der Broncho- bzw. Thorakoskopie

Tab. 16a):

Art der Zwischenfälle bei der perbronchialen Punktion bzw. bei der Bronchoskopie	Häufigkeit der Komplikationen b. 472 perbronchialen Punktionen
zwischenzeitliche Zyanose	16 x
leichte Blutung, früh (Berühren der Schleimhaut mit dem Bronchoskop, Kathetersondierung, nach Absaugung)	15 x
leichte Blutung, spät	1 x
verstärkte länger anhaltende Blutung	3 x
Herzstillstand (bei Blutung nach Bronchoskopie)	1 x
vorrübergehende Arrhythmie	2 x
Thrombophlebitis (nach i.v. Narkose von Presuren)	1 x

Tab. 16b):

Art der Zwischenfälle bei der perthorakalen Punktion bzw. bei der Thorakoskopie	Häufigkeit der Komplikationen b. 2o2 perthorakalen Punktionen
Pneumothorax mit Symptomen	2 x
Spontanpneumothorax	1 x
leichte Blutung	1 x
Kollaps	1 x
Fistel	1 x

Die Gesamtbeurteilung der Zwischenfälle ergibt, daß es sich, abgesehen von der fatalen Blutung im Anschluß an die Bronchoskopie, bei den übrigen Zwischenfällen um kleinere , leicht

zu behebende Vorkommnisse handelte.

Nach neuesten Mitteilungen von H.-J. Brandt [12], der jetzt auch zunehmend mit der Franzén-Nadel arbeitet, und H. Grunze (persönliche Mitteilung) konnte die Anzahl der Zwischenfälle noch weiter verringert werden. Ein Beispiel sind die Ergebnisse der Jahre 1966 - 68 bei H. Grunze, der bei 24 Lungenpunktionen mit der Franzén-Nadel in Intubationsnarkose bis auf eine geringfügige Sputumsanguinolenz keinerlei Komplikationen erlebte. Dabei handelte es sich 2 x um nichtkarzinomatöse Erkrankungen und 17 x um bösartige Geschwülste, wovon 14 richtig erkannt wurden, 2 negativ falsch blieben, da die zu kleinen Herde nicht getroffen wurden und 1 x kein verwertbares Material erzielt werden konnte.

III. Diskussion der Befunde.

Die Analyse der Ergebnisse des zytologisch ausgewerteten Punktionsmaterials zeigt, daß diese Untersuchungsmethode, besonders für die Krebsdiagnose, einen erheblichen diagnostischen Wert besitzt. Es ergibt sich daher die Frage, warum trotzdem ablehnende Stellungnahmen nicht selten sind. Ein wichtiger Grund ist wahrscheinlich durch die unterschiedliche Technik bei der Materialgewinnung gegeben, denn von den Autoren, die über Punktionen im Thoraxbereich berichten, (2, 8, 12, 14, 2o, 27, 3o, 38, 1, 41, 45, 47, 48, 49, 57, 59, 61, 69, 23, 5o, 22) führten die meisten sie mit dem Ziele durch, Gewebszylinder für die histologische Untersuchung zu gewinnen. Nur einige Verfasser (Bonneau 8, Goodwin 23, Grunze 27-3o, Lopes Cardozo 47, Luik u. Mit. 48, Papageorgiou 57, Renault 6o) sprachen ausdrücklich von zytologischen Auswertungen. Das bedeutet, daß einmal mit dicken Nadeln ganze Gewebsstücke entnommen wurden, also eine größere Läsion gesetzt wurde, während in den anderen Fällen bei der Ansaugung von Zellmaterial, der Einstich mit dünnen Nadeln nur eine ganz geringfügige Verletzung verurachte. Deshalb sahen Lauby u. Mit. (45), die histologisches Untersuchungsmaterial gewannen, bei einer ähnlichen Anzahl von Fällen wie den hier ausgewerteten u.a. 39 Pneus, davon 9 symptomatische, und Rosemond (61) hatte bei nur 272 Punktionen gar 3 Todesfälle, 2 ernste Pneus, 8 asymptomatische Pneus, und andere kleinere Komplikationen. Verständlicherweise kommen bei solchen Zahlen Bedenken auf, ob zwischen Erfolg der Methode und dem Risiko ein angemessenes Verhältnis besteht.

Für die hier ausgewerteten Punktionen wirkte sich dagegen vorteilhaft aus, daß immer eine sehr dünne Nadel benutzt wurde, deren Durchmesser o,8 bis 1,5 mm betrug. Neben Brandt [11], Grunze [27-29] wiesen auch Bonnau [8], Cavaroc [14], Lopes Cardozo [47] und Renault [6o] auf die Bedeutung des Nadelkalibers hin. Die Anwendung dünner, wenig traumatisierender Punktionsnadeln kann als Hauptgrund dafür angesehen werden, daß sich nur wenige Zwischenfälle von meist leichterem Charakter ereigneten, die in der überwiegenden Zahl nicht einmal durch die Punktion selbst bedingt waren. Auf die Punktion selbst liessen sich allenfalls eine Kurzfristige Blutung, ein Kollaps und 2 Pneus zurückführen und, sehr fraglich, ein kleiner Spontanpneu,der 2o Tage später auftrat. Neben der Verwendung einer dünnen Punktionsnadel spielen auch Übung und Erfahrung in der Punktionstechnik eine Rolle, wie die geringen Unterschiede in den Prozentsätzen verschiedener Untersucher hinsichtlich des verwertbaren Untersuchungsmaterials zeigten.

Eine weitere, bei den ausgewerteten Untersuchungen benutzte vorbeugende Maßnahme gegen Zwischenfälle war die Anwendung der Evipan-Succinyl-Beatmungsnarkose, zumindest bei den perbronchialen Punktionen. Die vollständige Kontrolle in Allgemeinnarkose schaltet unerwartete gefährdende Bewegungen von seiten des Patienten aus.

Die Frage, ob man wegen möglicher Verschleppung von Tumorzellen die Punktionen unterlassen sollte, muß aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse verneint werden. Es wurde in dieser Patientenserie kein Fall von Streuung und Implantation

beobachtet. Sicherlich wurde das Risiko für solche Spätfolgen ebenfalls durch die Verwendung dünner Punktionsnadeln verringert, wenn nicht aufgehoben. Die theoretische Möglichkeit einer Streuung allein stellt deshalb keine stichhaltige Gegenindikation zur Punktion dar, solange noch Chancen für eine Therapie bestehen.

Erstaunlicherweise wird gerade diesem Punkt in der Diskussion für und wider die Punktionen große Bedeutung beigemessen, (4, 8, 2o, 21, 47, 6o, 61, 23, 5o) obwohl sich in der Literatur kaum dokumentierende Angaben darüber finden lassen. Aronowitsch (2) berichtet, er habe in einem Fall Tumorimplantation längs des Einstichkanals beobachtet. Andere Autoren sahen sie nicht und sprachen nur von der Möglichkeit (29, 3o, 41, 48, 59, 6o, 23). Das veranlaßte Rosemond (61) zu der Äußerung, er hielte diese Befürchtungen für übertrieben. Die vorliegenden Untersuchungen unterstützen diese Feststellung besonders bei Verwendung dünner Nadeln.

Betrachtet man die Art und Häufigkeit der hier bei allen Punktionen zusammen aufgetretenen Zwischenfälle und bringt sie in ein Verhältnis zu den positiven Punktionsbefunden von insgesamt 26,4 %, so ergibt sich, daß die mit der Methode verbundenen Nachteile durch die diagnostischen Vorteile weit ausgeglichen werden. Das wird von etlichen Verfassern bestätigt (14, 27, 3o, 47, 48, 6o, 23, 5). Sie betrachten Punktionen im Thoraxbereich als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel und sehen ihren Vorteil besonders darin, daß die Methode einfach, wenig zeitraubend und ergiebig ist. Außerdem sei, wie

auch hier gezeigt werden konnte, die Durchführung für den Patienten relativ gefahr - und schmerzlos.

Weitere große Vorteile der Punktion bestehen darin, daß sie andere Maßnahmen ersetzen kann, insbesondere die Probethorakotomie, wie auch in vielen Fällen die Probeexzision.

Die Thorakotomie bedingt, abgesehen von dem durch Narbenbildung wenig schönen kosmetischen Ergebnis, stets einen mehr oder weniger großen respiratorischen Funktionsverlust durch eintretende Pleura-Adhäsionen und sekundär sogar evtl. Erschwernisse für das rechte Herz. Hinzu kommt, daß nur anoperierte Karzinome einen ungünstigeren Spontanverlauf nehmen. Die verschieden angegebenen Mortalitätsquoten der Probethorakotomie sollen hier nur angedeutet, aber nicht diskutiert werden. Alle drei Gründe zusammen machen aber die Bemühungen zu einer Einschränkung der Probethorakotomiequote verständlich. Mit ihr verglichen stellt die Punktion nur ein verschwindend kleines Risiko dar. (Grunze 29, Lopes Cardozo 47)

Für die zytologische Materialgewinnung spräche auch das erhöhte Metastasierungsrisiko der Probeexzision aufgrund der vergleichsweise viel größeren Traumatisierung (Atay, Freise u. Mit. 3).

Es ist eine Tatsache, daß die Durchführung diagnostischer Lungenpunktionen noch nicht verbreitet ist. Das belegt auch der Ausspruch Papageorgious (57): "Bezüglich transthorakaler Punktionen läßt sich Abschliessendes noch nicht sagen."

Ein anderer Grund dafür, daß Punktionen noch immer verhältnismäßig unpopulär sind, ist in einer allgemein ablehnenden

Haltung gegenüber zytologischen Untersuchungen von nicht ausreichend qualifizierten Personen zu sehen. Auch heute noch wird der Vorteil der Histologie dem "Verfahren der sog. Zytologie" gegenübergestellt. (Remé u. Mit. 59) Oder man ist der Ansicht, - stellvertretend sei Sattler (65) genannt - "die Zytodiagnose dürfe nie allein ausschlaggebend sein für die Einleitung therapeutischer Maßnahmen".

Eine Diagnose, die auch durch Ergebnisse anderer spezieller Untersuchungen gestützt wird, ist sicher wünschenswert, aber nicht in jedem Fall zu erreichen. Hartmann (32) gibt dazu zu verstehen, wie widersinnig es sei, einerseits eine möglichst frühzeitige Diagnose anzustreben, andererseits das alleinige positive Ergebnis der Zytologie als nicht ausreichend für ein therapeutisches Vorgehen zu betrachten. Durch Zögern ginge man gerade der Vorteile der Methode verlustig, nämlich eine Therapie einzuleiten, die zu diesem Zeitpunkt evtl. noch wirksam wäre. Koss (44) schreibt, daß die Einwände gegen die Zytologie hauptsächlich von Leuten ohne persönliche Erfahrungen erhoben würden. Nach seiner Auffassung sei die zytologische Krebsdiagnose in den Händen erfahrener Untersucher zweifellos korrekt und zuverlässig. Langjährige Erfahrung und Training sind bei der zytologischen Untersuchung und Diagnosestellung von besonderer Bedeutung. Darauf wird auch von anderen Verfassern immer wieder hingewiesen. (u.a. Cavaroc 14, Grunze 29, Koss 44, Herbut 37, Renault 6o, van der Slikke 68, und Goodwin 23)

Was für die richtig positiven Diagnosen gilt, ist ebenfalls für das Auftreten falsch positiver Befunde entscheidend. Er-

fahrung und Umsicht des Zytologen, wozu auch die kritische Verwendung ausführlicher klinischer Daten gehört, können diesen Prozentsatz sehr niedrig halten. Das wird durch die eigenen Untersuchungen bestätigt. Es fanden sich unter den zytologischen Punktionsergebnissen nur 2 (o,3 %) Irrtümer. Goodwin [23] und Grunze [27, 3o] betonen, daß bei zytologischer Untersuchung ohne klinische Daten, selbst bei größter Erfahrung, die Zahl falsch positiver Befunde nicht in dem Maß gesenkt werden könnte, wie unter gleichzeitiger Berücksichtigung klinischer Informationen.

Daß die Zytologie recht häufig zu einem "relativ frühzeitigen" morphologischen Nachweis der als wahrscheinlich angesehenen Diagnose verhilft, kann auch anhand des untersuchten Punktionsmaterials belegt werden. Obwohl zu Beginn der Diagnostik in den allermeisten Fällen parallel zur Punktion auch durch andere Maßnahmen zytologisches und/oder histologisches Untersuchungsmaterial gewonnen wurde, konnte zu 19,9 % eine Diagnose zu Lebzeiten des Patienten ausschließlich durch die zytologische Untersuchung des Punktionsmaterials gestellt werden. Das wird auch verständlich durch die Tatsache, daß die Punktionszytologie, wie auch mehr oder weniger die Exfoliativzytologie, häufig bereits erfolgreich ist, bevor die Veränderungen der bronchoskopischen Untersuchung und damit der Histologie - sieht man von chirurgischen Maßnahmen ab - zugänglich sind. Ist die Tendenz eines Tumors zu exfoliieren zu gering, müssen Untersuchungen, wie beispielsweise die des Sputums oder Bronchialsekrets versagen. Dasselbe gilt auch bei Bronchusstenose oder -verschluß. Der große Vorteil der Punktion gegenüber anderen Methoden be-

steht also u.a. darin, daß sie auch bei nicht möglicher Exfoliation ein zytologisch positives Ergebnis bringen kann. Das wird besonders von Grunze [27] hervorgehoben und gilt sowohl für eine Punktion des Tumors selbst, als auch für die Punktion der Metastasen innerhalb des lymphogenen Ausbreitungsweges, wie z.B. den Hiluslymphknoten bei der perbronchialen Punktion. Ein weiterer Vorteil ist, daß mit Hilfe der Punktionen gelegentlich Erkrankungen des lymphatischen Systems erkannt werden können, was bei den hier ausgewerteten Patienten 1o x der Fall war.

Der Wert zytologischer Untersuchungen wird nicht nur durch den Erfolg einer Technik, sondern auch durch die Summe der Ergebnisse aller möglichen, teilweise sich ergänzenden zytologischen Untersuchungsarten deutlich. Bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten ist das Ergebnis dann so, daß nur o,3 % falsch positive Diagnosen 49,o % richtigen gegenüberstehen. Dieses Ergebnis ist als gut zu bezeichnen, wenn man bedenkt, daß es sich in der Mehrzahl um diagnostisch schwierige Patienten handelte, bei welchen die Exfoliativzytologie oder die übliche Bronchoskopie mit Probeexzision nicht zur Diagnose geführt hatte.

Ein bedeutsamer Vorteil, der diagnostischen Lungenpunktion gegenüber der Auswertung von Exfoliativmaterial ist vor allem auch in der Zeitersparnis zu sehen. Denn die ein bis zwei zytologischen Ausstriche, welche während einer Lungenpunktion anfallen, benötigen nur 5 - 1o Min. für die mikroskopische Durchmusterung, während eine Sputumeinsendung, von welcher zumindest 5 Präparate hergestellt werden sollen, eine halbe

Stunde benötigt. Wirft man einen Blick auf Tabelle 17, in welcher dargestellt ist, daß mittels Sputumuntersuchung bei nichtselektionierten Patientengut in 7o - 8o % aller Kranken eine richtige zytologische Diagnose erreicht werden kann, bei Rundherdträgern aber mittels 5 Untersuchungen nur in 45 %, bei viel größerem Zeitaufwand, so wird dieser Vorteil augenscheinlich. Nach 1o zytologischen Sputumuntersuch-

Tab. 17 Positive zytologische Ergebnisse bei Sputumuntersuchungen in Abhängigkeit von der Anzahl der Einsendungen

	Anzahl der Untersuchungen	1	2	3	4	5	6--10
Bronchialkarzinome, unselektiert	Grunze und Mitarbeiter n = 147	48,9	59,9	65,9	70,7	73,4	74,8
	Koss und Mitarbeiter (20) n = 649*	45,6%	59,6%	67,2%	70,5%	72,3%	76%
	Frenzel und Papageorgiou (8) n = 208					73,6%	
Bronchialkarzinome, „Rundherde"	Frenzel und Papageorgiou (8) n = 38			45%			59%

ungen werden zwar 59 % positiver Ergebnisse erzielt, bei den restlichen 41 % negativen handelt es sich aber in erster Linie um die am meisten peripher gelegenen Veränderungen, wie Grunze anhand seiner Erfahrungen feststellte. Gerade diese besonders peripher gelegenen Veränderungen können aber gut durch die transthorakale Punktion erreicht werden. Dieses Abwägen der Trefferchancen zeigt, daß die diagnostische Lungenpunktion und die anderen zytologischen und histologischen Untersuchungsverfahren sich gegenseitig ergänzen.

IV. Zusammenfassung

Basierend auf einer Literaturübersicht über perbronchiale und perthorakale Punktionen sowie über grundsätzliche Fragen der Zytologie werden eigene Untersuchungsergebnisse analysiert. Diese beziehen sich auf Krankenberichte und Untersuchungsbefunde von 539 Patienten der Berliner Lungenklinik Heckeshorn und 24 Patienten der Dürener Krankenanstalten, bei denen neben anderen Untersuchungen perbronchiale, perthorakale oder auch beide Eingriffe durchgeführt worden sind. Besonderes Augenmerk wurde auf die Häufigkeit von Punktionszwischenfällen sowie die Verläßlichkeit und klinische Bedeutung der zytologischen Ergebnisse gelegt.

Im Gegensatz zu früheren Erfahrungen traten in dieser Untersuchungsserie bei Anwendung dünner Punktionsnadeln und der Ausführung des Eingriffs in Allgemeinnarkose sowie Atemstillstand nur 5 leicht zu behebende Zwischenfälle, welche durch die Punktion selbst verursacht waren, auf. Die restlichen Vorkommnisse entfielen auf Bronchoskopie und Narkose.

In 16,9 % der perbronchialen und in 48 % der perthorakalen Punktionen konnte bei Geschwulstträgern die Diagnose auf diese Weise gestellt werden. Als positiv wurden folgende Graduierungen gewertet:

"Tumor" (mit Angabe der wahrscheinl. histologischen Qualität),
"Tumor",
"Tumorverdacht".

Auf die Diagnosenformulierung "Tumor" bei gleichzeitiger Angabe der wahrscheinlichen histologischen Qualität entfielen 2o,o %. Am häufigsten konnte diese Qualitätsangabe für das Plattenepithelkarzinom gemacht werden.

Bei 33,8 % von 539 Patienten waren die Punktionsergebnisse an der Sicherung der Diagnose beteiligt. In 19,9 % der Fälle wurde die Diagnose ausschließlich durch die zytologische Auswertung des Lungenpunktates gestellt.

Zum Beweis für die Feststellung, daß es sich um ein Patientengut handelte, welches gehäuft schwierige diagnostische Fälle einschloß, finden sich im Anhang auch die Ergebnisse der übrigen durchgeführten diagnostischen Maßnahmen.

Irreführende Befunde auf Grund des zytologischen Ergebnisses traten lediglich in o,3 % auf. Darunter befand sich ein kleinzelliges Karzinom, das fälschlich als Lipom diagnostiziert wurde mangels repräsentativen Untersuchungsmaterials.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungsserie beweisen, daß die Zytodiagnostik in der Hand erfahrener Zytologen eine zuverlässige und wertvolle Methode für den Kliniker im Spektrum aller diagnostischen Möglichkeiten bei Lungenerkrankungen ist. Dies gilt speziell für periphere Veränderungen. So lassen sich z.B. durch die diagnostische Lungenpunktion in erheblicher Quote Probethorakotomien einsparen. Verglichen mit den anderen zytologischen Untersuchungsmethoden wie z.B. der Sputumuntersuchung hat die Lungenpunktion den Vorzug, wegen ihrer gezielteren Materialentnahme rationeller, d.h. zeit - und kostensparender zu sein. Nicht selten zeigt sich ihr differentialdiagnostischer Wert auch darin, daß nicht eine bösartige Geschwulst, sondern ein Tuberkulom, eine Systemkrankheit oder eine andere, seltene Lungenerkrankung erkannt wird.

In dem Bemühen, das diagnostische Eingriffsrisiko möglichst gering zu halten, wird auch jetzt noch für den Regelfall ge-

fordert, daß die perthorakale Lungenpunktion erst am Ende aller diagnostischer Bemühungen stehen sollte. Bronchoskopie, Probeexzision, Exfoliativzytologie und bakteriologische Untersuchung gehen ihr voran. Weil sie für etliche periphere Lungenveränderungen jedoch die einzige erfolgversprechende Methode darstellt, - sieht man von der Probethorakotomie ab - gehen etliche klinische Zentren in solchen Situationen jetzt dazu über, sie bereits an den Anfang zu stellen.

V. Literaturverzeichnis

1. Andersen A. H., R. S. Fontana, E. G. Harrison "Transbronchoscopic Lung Biopsy in Diffuse Pulmonary Disease" Dis. Chest. 48:187-92 (1965)

2. Aronowitsch, Chartier, Kahana, Meakins, Graszmor "Needle Biopsy as Aid to Precise Diagnosis of Intrathoracic Disease" Canad. med. Ass. J. 88, 12o-27 (1963)

3. Atay Z., Freise G., Gabler A., und W. Schüler "Intraoperative zytologische Diagnostik bei Probethorakotomien" Bericht der 12. Tagung der Deutschen Haematologischen Gesellschaft, Berlin 1966

4. Auersbach K., H. Grunze, F. Trautmann "Zytologische Diagnostik unklarer isolierter Hilusveränderungen durch gezielte Punktion" Tuberk.-Arzt 7:123 (1953)

5. Avasthi P. S., Chakravarty N. S. "Needle Biopsy of the Lung" Ind. med. Ass. J. 39, 289-91 (1962)

6. Bertalanffy L. von "A New Method for Cytological Diagnosis of Pulmonary Cancer" Ann. N. Y. Acad. Sci. 84:225-38 (196o)

7. Boddington M. M., A. J. Spriggs "Cytological Diagnosis of Cancer. Its Uses and Limitations" Brit. med. J. 5449:1523-9 (1965)

8. Bonneau H., D. Sommer, G. DeThe "Etude critique de la Cytologie tumorale par Ponction à l'Aiguille Fine" Presse méd. 68:9o9-12 (196o)

9. Börger G., H. Müller "Ursachen und Bedeutung der rechtzeitigen oder verspäteten Diagnose des Lungenkrebses" Ärztl. Wschr. 826-29 (1954)

10. Boucot K. R.
"Preclinical Bronchogenic Carcinoma" Amer. J. Surg. 89 (2) 467-71 (1955)

11. Brandt H. J.
"Beiträge zur Technik der Materialgewinnung für die zytologische Untersuchung bei Thoraxkrankheiten" in: "Klinische Zytologie der Thoraxkrankheiten" H. Grunze, Enke, Stuttgart 1955

12. Brandt H. J., Z. Atay, A. Gabler
"Gefahren bioptischer Untersuchungen bei Verdacht auf Lungenkrebs" Bericht der Tagung der Rheinisch-Westfälischen Vereinigung für Tuberkulose und Lungenheilkunde, Düsseldorf 1968

13. Bürgi H., F. Wyss
"Nadelbiopsie von Pleura und Lunge" Schweiz. med. Wschr. 91:1369-72 (1961)

14. Cavaroc M., J. Terrasse
"Cytologie Pathologique et Ponction-Biopsie à l'Aiguille Fine" Sem. Hôp. Paris 37, 1469-71 (1961)

15. Clerf L. H., P. A. Herbut
"The Value of Cytological Diagnosis of Pulmonary Malignancy" Amer. Rev. Tuberc. 61:60-65 (1950)

16. Duguid H. L. D., D. W. Huish
"Clinical Evaluation of Cytodiagnosis in Bronchial Carcinoma" Brit. med. J. 53-52:287-91 (1963)

17. Farber S. M.
"Clinical Appraisal of Pulmonary Cytology" J. Amer. med. Ass. 175:345-8 (1961)

18. Felten R. W., H. W. Knipping, E. Liese
"Über diagnostische Aspekte beim Bronchialkarzinom" Med. Klin. 57:1392-6 (1962)

19. Fox R. T., M. L. William, T. W. Shields
"Transcarinal Bronchoscopic Needle Biopsy" Ann. thorac. Surg. 1:92-6 (1965)

20. Franke H.
"Frühdiagnostik des Karzinoms in der Inneren Medizin" W. de Gruyter & Co., Berlin 1953

21. Freise G., W. Schüler
"Probeexzision und Probepunktion beim Bronchialkarzinom" Münch. med. Wschr. 107:947-52 (1965)

22. Giraud G., Cazal P., Boyer F.
"La Ponction Biopsie Pulmonaire" Paris méd. 39:527-39 (1949)

23. Goodwin J. T.
"Vality of Aspiration Biopsy in Cytologic Diagnosis" Acta Un. int. Cancr. 14 (4) 466-69 (1955)

24. Gray B.
"Sputum Cytodiagnosis in Bronchial Carcinoma. A Comparative Study of Two Methods" Lancet 2:549-62 (1964)

25. Grunze H.
"Klinische Zytologie der Thoraxkrankheiten", Enke, Stuttgart 1955

26. Grunze H.
"Methoden und Indikationen bioptischer Untersuchungen bei Verdacht auf Lungenkrebs" Bericht der Tagung der Rheinisch-Westfälischen Vereinigung für Tuberkulose und Lungenheilkunde, Düsseldorf 1968

27. Grunze H.
"Erkrankungen der Atmungsorgane", allgemeiner Teil Zytologie im "Handbuch der Inneren Medizin", 3. Auflage 1956

28. Grunze H.
"Zytologische Geschwulstdiagnostik" 46 ff und "Tumoren der Thoraxorgane" 358 ff aus "Diagnostik der Geschwulstkrankheiten" H. Bartelheimer und H. J. Meurer, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1962

29. Grunze H.
"Derzeitiger Stand der Zytodiagnostik bei Erkrankungen des Thorax" Dtsch. med. Wschr. (1966)

3o. Grunze H.
"A Critical Review and Evaluation of Cytodiagnosis in Chest Diseases" Acta cytol. 175 (196o)

31. Gwynne J. F., Perrish V.
"A Survey of Pulmonary Cytology" N. Z. med. J. 63:17-21 (1964)

32. Hartmann P.
"Die Anwendbarkeit von Pulmonarzytologie" Acta Un. int. Cancr. 14 (4) 5o8-9 (1955)

33. Hattori S., M. Matsuda, T. Sugiyama, H. Matsuda
"Cytological Diagnosis of Early Lung Cancer. Brushing Method under X Ray Television Fluoroscopy" Dis. Chest 45:129-42 (1964)

34. Haußer R.
"Über die diagnostisch gezielte Gewebspunktion bei unklaren Lungen-, Pleura- und Mediastinalprozessen" Dtsch. med. Wschr. 9o, 18o9 (1965)

35. Heckner F.
"Zytologische Bronchialdiagnostik" Dtsch. med. Wschr. 171:537-4o (1952)

36. Heller P., W. F. Kellow, B. Chomet
"Needle Biopsy of the Parietal Pleura" New Engl. J. Med. 255 (15) (1956)

37. Herbut P. A., Clerf L. A.
"Cancer Cells in Bronchial Secretions" Med. Clin. N. Amer. 3o:1384 (1946)

38. Heymer A.
"Frühdiagnose des Lungenkarzinoms" Dtsch. med. Wschr. 81, 3o (1956)

39. King E. B., W. M. Russell
"Needle Aspiration Biopsy of the Lung - Technique and Cytologic Morphology" Acta cytol. 11 (4) (1967)

4o. Kopp H.
"Zur Diagnose der Pleuraerkrankungen mittels Nadelbiopsie" Münch. med. Wschr. 1o5:5o4-7 (1963)

41. Koppenstein E., K. Farkas
"Beiträge zur Punktionsdiagnostik der Brustorgane" Fortschr. Röntgenstr. 85:563-76 (1956)

42. Koss L. G., H. L. Richardson
"Some Pitfalls of Cytological Diagnosis of Lung Cancer" Cancer 937 (1955)

43. Koss L. G.
"Pulmonary Cytology - a Brief Survey of Diagnostic Results from July 1st 1952 until December 31st 196o" Acta cytol. 8:1o4-13 (1964)

44. Koss L. G.
"Die zunehmende Bedeutung der Zytodiagnostik" Krebsarzt, 17. Jahrg. 5:195-7 (1962)

45. Lauby, Burnett, Rosemond, Tyson
"Value and Risk of Biopsy of Pulmonary Lesions by Needle-Aspiration" J. thorac. cardiovasc. Surg. 49:159-72 (1965)

46. Laval P., H. Bonneau, Ci. Laurent, A. Kleisbauer, Y. Degeorges
"Ponction Transpariétales Thoraciques et Diagnostic des Tumeurs Broncho-Pulmonaires Périphériques" Marseille-méd. 99:9o2-4 (1962)

47. Lopes Cardozo A. P.
"Klinische Zytologie" in "Früherkennung des Krebses" A. Linke, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1962

48. Luik R., D. Pellnitz
"Die Leistungsfähigkeit der Bronchoskopie und Zytologie für die Frühdiagnostik des Bronchialkrebses" Ärztl. Wschr. 1o37-43 (1956)

49. Manfredi F., D. Rosenbaum, R. H. Behnke
"Percutaneous Needle Biopsy of the Lung in Diffuse Pulmonary Diseases" Ann. intern Med. 58:773-88 (1963)

5o. Martin H. W., Ellis E. B.
"Aspiration Biopsy by Needle Puncture" Ann. Surg. 92:169-81 (193o)

51. Mavrommatis F.
"Weitere Ergebnisse zur Zytodiagnostik der Lungentumoren" Thoraxchirurgie 11:3-6 (1963)

52. Mavrommatis F.
"Zur Differntialdiagnose der Tumortypen des Bronchialkarzinoms im histologischen Ausstrich nach Papanicolaou" Thoraxchirurgie 12:412-21 (1965)

53. Mc Donald J. R.
"Pulmonary Cytology" Amer. J. Surg. 89 (2) (1958)

54. Mülly G.
"Die Geschwülste der Lunge, Pleura und Brustwand" in "Handbuch der Inneren Medizin" Bd. IV/4. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956

55. Neutsch W. D., H. Buttenberg
"Technik und Ergebnisse zytodiagnostischer Punktionen peripherer Lungentumoren" Radiobiol. Radiother. (Berl.) 4:675-84 (1963)

56. Papageorgiou A.
"Moderne diagnostische Untersuchungsverfahren" Dtsch. med. Wschr. 89 (1964)

57. Papageorgiou A.
"Zytodiagnostische Untersuchungsverfahren in der Inneren Medizin" Internist. (Berl.) 4:546-54 (1963)

58. Rao N. V.
"Needle Biopsy of Parietal Pleura in 124 Cases" Arch. intern. Med. (Chikago) 115:34-41 (1965)

59. Remé H., H. Ebert, O. Schwarzer
"Indikationen und Kontraindikationen, Nutzen wie Gefahren der Lungenbiopsie" Dtsch. med. Wschr. 88, 261 (1963)

6o. Renault P.
"Intérêt de la Méthode Cytologique dans le Diagnostic des Cancers Broncho-Pulmonaires" Sem. Hôp. Paris 33: 62-7 (1957)

61. Rosemond G.P., W.E. Burnett, J.H. Hall
"Value and Limitations of Aspiration Biopsy of Lung Lesions" Radiology 52:5o6, I, (1949)

62. Rosemond G.P., W.E. Burnett, J.H. Hall
J. Internat. Coll. Surgeons, Atlanta 14, 1oo (195o)

63. Sandritter W.
"Theoretische und praktische Grundlagen einer automatisierten Zytodiagnostik" Z. Krebsforsch. 5: 223-6 (1964)

64. Sandritter W.
"Die Frühdiagnose des Krebses in der pathologischen Anatomie" Med. Welt (Berl.) 8:4o3-1o (1962)

65. Sattler A.
"Zytologie und Endoskopie" Wien. klin. Wschr. 7o (36) (1958)

66. Schiepatti E.
"Mediastinal Lymphnode Puncture through the Tracheal Carina" Surg. Gynec. Obstet. 1o7:243 (1958)

67. Schlungbaum W.
"Symptomatologie und Diagnostik des peripheren Lungenkarzinoms" Dtsch. med. Wschr. 84:781-4 (1959)

68. Slikke, van der L.B.
"Die zytologische Diagnostik des Bronchialkarzinoms" Thoraxchirurgie 2:54-55 (1955)

69. Smetana H. P.
"The Needle Biopsy in Diagnosis" Amer. J. clin. Path. 24:395 (1954)

7o. Stiller H.
"Instrumentelle, intrathorakale Verletzungen bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen" Thoraxchirurgie 12:147-63 (1964)

71. Streicher H. J.
"Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Zytodiagnose" Med. Welt. 34:1658-64 (1961)

72. Umiker W.
"False Positive Reports in the Cytologic Diagnosis of Lung Cancer" Brit. J. Cancer 11 (3) (1957)

73. Waltner J. G.
"Inoperability of Carcinoma of the Lung Established by Carina Biopsy" Ann. Otol. (St. Louis) 7o:1165-71 (1961)

74. Woolf C. R.
"Application of Aspiration Lung Biopsy with a Review of the Literature" Dis. Chest. 25:286 (1954)

75. Woolner L. B., J. R. Mc Donald
"Diagnosis of Carcinoma of the Lung" J. Amer. med. Ass. 139:497 (1949)

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. Grunze für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung bei der Durchführung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

VI. Lebenslauf

Am 15. Dezember 1941 wurde ich als Tochter des Dr. jur. Günter Schagen und seiner Frau Annemarie, geb. Müller, in Berlin geboren.

Nach einer vierjährigen Volksschulzeit in Mönchengladbach besuchte ich das Staatliche Mädchengymnasium Mönchengladbach. Dort bestand ich im Frühjahr 1961 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1961 und im folgenden Wintersemester studierte ich an der Universität Basel. Im Sommersemester 1962 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Dort legte ich im Juli 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und im April 1964 das Physikum. Mit Beginn des Sommersemesters 1964 setzte ich mein Studium an der Freien Universität Berlin fort, an der ich im März 1968 das Staatsexamen bestand.

Von Mai bis Oktober 1968 war ich als Medizinalassistentin in der 1. Med. Klinik der Universität Düsseldorf tätig.